

Intérêt du linaclotide pour la constipation idiopathique chronique ?

Référence

Schoenfeld P, Lacy BE, Chey WD, et al. Low- dose linaclotide (72 µg) for chronic idiopathic constipation: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2017;113:105-14. DOI: 10.1038/ajg.2017.230

Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Question clinique

Chez des sujets adultes présentant une constipation idiopathique chronique, quelles sont l'efficacité et la sécurité du linaclotide (72 µg et 145 µg par jour) versus placebo en termes d'amélioration des défécations spontanées et d'effets indésirables, sur une période de 12 semaines ?

Contexte

La constipation chronique est une plainte fréquente, avec une prévalence estimée à environ 14% (1), mais pouvant cependant fort varier selon qu'il s'agisse d'une constipation suivant les **critères de ROME III** ou si elle concerne des déclarations de patients : de 5% à 35% en Europe (2). Elle est plus fréquente chez les femmes et sa prévalence augmente avec l'âge (3). Les patients qui souffrent de constipation chronique recourent en majorité à des traitements laxatifs mais près de la moitié de ces patients (dans la population étatsunienne (4)) se déclarent non satisfaits de ces traitements. Le linaclotide, un peptide de synthèse analogue à certaines entérotoxines sécrétées par des souches d'*Escherichia coli*, d'abord proposé à la dose de 290 µg/jour pour le traitement symptomatique du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère associé à une constipation (5), a été évalué à la dose de 72 et 145 µg/jour pour le traitement de la constipation idiopathique chronique (CIC).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : hommes et femmes âgés d'au moins 18 ans, répondant aux critères de Constipation Idiopathique Chronique de Rome III modifiés : moins de 3 défécations spontanées par semaine (DSS) et au moins un des critères a, b, ou c (*voir annexe**) ; une défécation spontanée est définie comme une défécation non précédée de la prise d'un laxatif, d'un suppositoire ou d'un lavement dans les précédentes 24 heures ; en outre, nécessité de présenter au maximum 6 défécations spontanées et moins de 3 (sensations de) défécations complètes par semaine (DSCS : défécation spontanée complète par semaine) dans les 14 jours de la période initiale
- critères d'exclusion : selles molles ou aqueuses en l'absence d'utilisation de laxatif, suppositoire ou lavement (ou autre médicament prohibé) pour plus de 25% du nombre de selles dans les 12 semaines avant l'étude ; plus d'une selle molle ou toute selle liquide durant la période initiale ; présence des critères de côlon irritable (Rome III) ; anomalie gastro-intestinale structurelle, condition affectant la motilité intestinale, antécédent de pathologie intestinale inflammatoire, antécédent familial de cancer du côlon ; pathologie ulcéreuse peptique ; antécédent de diverticulite ou d'un trouble chronique pouvant être associé à une douleur ou à un inconfort abdominal ; antécédent d'impaction fécale avec hospitalisation ; antécédent de colon cathartique, d'abus de laxatifs ou de lavements, de colite ischémique ou de dysfonction du plancher pelvien ; antécédent de chirurgie bariatrique ou de résection intestinale, de chirurgie abdominale ou pelvienne dans les 6 derniers mois, d'appendicectomie ou de cholécystectomie dans les 60 derniers jours, de chirurgie majeure dans les 30 derniers jours

- inclusion de 1223 sujets ; moyenne d'âge de 46 ans, 77% de femmes, 9 à 10% de personnes âgées d'au moins 65 ans.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, dans 105 centres étatsuniens
- intervention : soit 72 µg/jour (n = 401), soit 145 µg/jour (n = 411) de linaclotide, soit un placebo (n = 411), avec stratification selon la fréquence initiale des DSS (> 1 et ≤ 1)
- médicaments autorisés durant l'étude : fibres, laxatifs de lest et laxatifs émollients pris à dose stable dans les 30 jours avant la sélection (*NDLR : au total $< 2\%$ des sujets randomisés*) ; bisacodyl (comprimé ou suppositoire) uniquement en recours (au moins 72 heures sans défécation ou symptômes intolérables) durant la période initiale et durant l'étude.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : proportion de répondeurs sur 12 semaines : sujets avec DSCS ≥ 3 et augmentation d'au moins 1 par rapport au départ, pour au moins 9 des 12 semaines (*NDLR : soit 75% du temps d'étude*) ; les défécations consécutives à la prise d'un laxatif de recours (bisacodyl) ne sont pas prises en compte
- critères de jugement secondaires principaux : modification de la fréquence des selles, de la consistance des selles, de l'effort de poussée, du ballonnement abdominal et de l'inconfort abdominal
- la satisfaction des patients est évaluée sur une échelle ordinale de 5 points et au score Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL)
- enregistrement des effets indésirables à chaque visite, de manière non directive
- durée d'étude : période de sélection (maximum 21 jours avec arrêt des médicaments constipants (anticholinergiques, opiacés, ...)), inclusion pour une période initiale de 12 semaines avec utilisation quotidienne d'un système vocal interactif pour les réponses (IVRS) concernant les symptômes liés à la constipation à coter sur une échelle numérique (de 0 = aucun à 10 = très sévère) + les défécations, puis randomisation et suivi de 12 semaines avec IVRS et visites aux semaines 2, 4, 8 et 12
- analyse en ITT modifiée (prise d'au moins une dose de médicament évalué).

Résultats

- 1223 patients randomisés sur les 2244 ayant donné leur consentement éclairé ; 88,1% terminent les 12 semaines d'étude ; $> 97\%$ d'observance (compte des comprimés lors des visites)
- critère primaire : 13,4% sous linaclotide 72 µg/jour versus 4,7% sous placebo ; OR de 3,0 avec IC à 95% de 1,8 à 5,2 ; $p < 0,0001$
- critères secondaires : amélioration significative sous linaclotide 72 µg/jour versus placebo pour 5 des 6 critères secondaires principaux
- satisfaction et PAC-QOL statistiquement en faveur du linaclotide 72 µg/jour
- recours au bisacodyl : pas de différence statistiquement significative (8,7% de jours sous placebo ; 9,5% sous linaclotide 72 µg/jour)
- effets indésirables : 26,7% des patients sous placebo, 34,8% des patients sous linaclotide 72 µg/jour (OR à 1,47 avec IC à 95% de 1,09 à 1,98 versus placebo) et 35,3% sous linaclotide 145 µg/jour (OR à 1,50 avec IC à 95% de 1,11 à 2,02 versus placebo) ; pas de différence significative pour les effets indésirables sévères
- effets indésirables les plus fréquents : diarrhée (19,2% des patients sous linaclotide 72 µg/jour), principale cause des arrêts de traitement, temporaires ou définitifs (2,9% sous linaclotide 72 µg/jour) ; à noter 1 cas de colite dans chacun des bras linaclotide.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une dose quotidienne de linaclotide de 72 µg améliore significativement les symptômes d'une constipation idiopathique chronique, chez l'homme comme chez la femme, avec un taux faible d'arrêt lié à la diarrhée sur 12 semaines de traitement.

Financement de l'étude

Forest Research Institute (affilié à Allergan PLC) et Ironwood Pharmaceuticals Inc.

Conflits d'intérêts des auteurs

Sur les 14 auteurs, 9 sont employés, 1 est un ancien employé et les 4 autres sont consultants par/pour les firmes qui sponsorisent.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Le protocole de cette étude semble, au premier abord, bien élaboré, mais une analyse plus systématique montre ses failles. Une puissance d'étude de 93% est mentionnée mais il n'est pas clair qu'il s'agisse d'un choix a priori et l'estimation de la différence à mettre en évidence n'est pas précisée, entre autres la différence cliniquement pertinente. La randomisation semble bien aléatoire, centralisée par blocs de 6. Les auteurs ne précisent pas pourquoi ils ont renoncé à donner (faire ?) les analyses statistiques nécessaires pour le bras linaclotide 145 µg/jour et à comparer les deux bras linaclotide. Le fait que le linaclotide 145 µg/jour était déjà approuvé par la FDA en est peut-être l'explication, cette étude-ci ne servant alors qu'à faire approuver la dose de 72 µg/jour. Les descriptions ne correspondent pas entièrement pour le nombre de critères secondaires (5 dans le protocole, 6 dans les résultats, 10 dans la discussion).

Le risque de **biais d'information** semble important, le suivi dépendant de la qualité du rapport des données par les patients à l'IVRS. La définition de diarrhée ne semble pas du tout précisée ; par ailleurs, la collecte des effets indésirables à chaque visite est faite de manière non directive (pas d'interrogatoire systématique).

Soulignons que cette étude et son manuscrit sont entièrement sous le contrôle des firmes pharmaceutiques. Fait rare aussi, les auteurs ne signalent aucune limite à leur étude dans leur discussion. La durée limitée (12 semaines) de cette étude pour une affection chronique est également une limite importante.

Interprétation des données

Cette étude ne concerne que des doses (plus) faibles de linaclotide et non celle de 290 µg/jour pour le traitement symptomatique du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère associé à une constipation dont l'intérêt est analysé ailleurs (5,6).

Dans cette étude n'évaluant correctement que la dose de linaclotide de 72 µg/jour versus placebo, les patients inclus sont fortement sélectionnés (voir le nombre de critères d'inclusion mais surtout d'exclusion), mais il manque une donnée essentielle : la plus ou moins grande « résistance » de ces patients à un précédent traitement laxatif régulier bien mené. Autre manque important, un traitement laxatif « classique » en termes de comparaison. Il ne nous est donc pas possible de déterminer si le linaclotide 72 µg/jour est plus ou moins efficace (et sûr) qu'un autre laxatif.

Pour le critère primaire de l'étude, le nombre de « répondeurs » sur 12 semaines, nous calculons un NST d'environ 12 avec un IC à 95% de 8 à 20. Soulignons qu'il s'agit, selon la description du critère, d'une efficacité sur 75% des semaines prises en considération et non sur 100% des semaines. Les résultats montrent aussi qu'il n'y a pas de différence, versus placebo, pour le recours à un autre laxatif (bisacodyl).

Effets indésirables

Cette étude de durée limitée ne permet pas d'établir avec une certitude suffisante le profil d'effets indésirables du linaclotide. La mention d'un cas de colite (sans précision) dans chacun des bras linaclotide est à souligner et à explorer davantage. Les effets indésirables principaux rapportés pour le linaclotide (toute dose) sont des troubles digestifs (diarrhées parfois sévères et prolongées, douleurs

abdominales, flatulences, distensions abdominales, gastroentérites virales), céphalées, vertiges, fatigues, infections des voies aériennes supérieures (7). Il peut diminuer l'absorption digestive d'autres médicaments (contraceptifs oraux, lévothyroxine) et, en cas de diarrhée sévère et prolongée, diminuer l'efficacité d'autres médicaments et contribuer à un déséquilibre hydroélectrique (7).

Conclusion de Minerva

Cette RCT entièrement sous le contrôle de deux firmes pharmaceutiques, montre un intérêt limité du linaclotide 72 µg versus placebo, chez des adultes d'âge moyen et sévèrement sélectionnés, se plaignant d'une constipation idiopathique chronique. Des évaluations indépendantes et à plus long terme sont indispensables, comparatives versus autres laxatifs et analysant rigoureusement les effets indésirables.

Pour la pratique

Le NHG-Standaard de 2010 (8) concernant la constipation rappelle l'importance des facteurs pouvant favoriser la constipation (manque d'exercices, boissons peu abondantes, régime trop pauvre en fibres) mais souligne aussi les preuves très limitées d'efficacité des avis donnés dans ce domaine. Il souligne aussi la faiblesse des preuves de l'intérêt des médicaments laxatifs. Des laxatifs augmentant le volume des selles (tels que le lactulose et le macrogol) sont un premier choix et, en cas d'échec, des laxatifs de contact, tels que le picosulfate (9,10) et le bisacodyl ou des médicaments par voie rectale (bisacodyl ou phosphate de sodium) peuvent être utilisés.

Nous n'avons pas trouvé de GPC validé récent concernant spécifiquement la constipation idiopathique chronique.

Une synthèse narrative publiée en 2016 (11) propose, en l'absence d'études comparatives entre les anciens laxatifs (peu onéreux) et les nouveaux (fort onéreux), de se laisser guider par les coûts et par les effets indésirables potentiels. L'auteur propose un algorithme avec utilisation successive, en cas de réponse insuffisante pour traiter les patients avec une constipation idiopathique chronique :

- augmenter l'apport en fibres et/ou donner des laxatifs de lest
- donner un laxatif osmotique (PEG 3350) ou stimulant (bisacodyl ou séné) et choisir l'autre si échec
- donner un agent sécrétoire (linaclotide à la dose de 145 µg/j ou lubiprostone 24 µg 2x/j) et choisir l'autre si échec ; ces médicaments ont été mieux évalués en cas de syndrome du côlon irritable avec constipation.

Le prucalopride, laxatif procinétique pour lequel nous avons émis des réserves (12,13), n'est pas repris dans cet algorithme du fait qu'il s'est avéré d'efficacité comparable à celle du PEG3350 dans une étude de non-infériorité (14).

L'étude analysée ici montre les nombreuses incertitudes persistantes concernant le réel intérêt (comparatif) des nouveaux laxatifs, ici du linaclotide à 72 µg/j, en cas de constipation idiopathique persistante, particulièrement à long terme.

* Annexe : Critères de Rome III pour la constipation chronique idiopathique (15)

Au moins 2 critères parmi les suivants dans les derniers 3 mois, avec des symptômes depuis au moins 6 mois et critères insuffisants pour un diagnostic de côlon irritable :

- a. Efforts de poussée pour au moins 25% des défécations
- b. Selles en scyballes ou dures pour au moins 25% des défécations
- c. Sensation d'évacuation incomplète pour au moins 25% des défécations
- d. Sensation d'anus fermé ou de blocage pour au moins 25% des défécations
- e. Manœuvres manuelles pour faciliter au moins 25% des défécations (aide digitale, pression périnéale)
- f. Moins de trois selles par semaine

Références voir site web